

Nuevos avances en la epidemiología y el espectro clínico de las infecciones por rinovirus

Joshua W. Brownlee^a y Ronald B. Turner^b

^aDepartment of Pediatrics and Communicable Diseases, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA y ^bDepartment of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, EEUU

Correspondencia: Ronald B. Turner, MD, Department of Pediatrics, PO Box 800386, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA 22908, EEUU. Tel: +1 434 243 9864; fax: +1 434 982 4246; dirección electrónica: rbt2n@virginia.edu

Current Opinion in Pediatrics 2008, 20:67-71

Finalidad de la revisión

La finalidad de esta revisión consiste en resumir los cambios recientes que se han producido en el conocimiento de la epidemiología y las manifestaciones clínicas de la infección por rinovirus como consecuencia de la mejor sensibilidad diagnóstica que ofrecen los análisis de PCR con transcriptasa inversa.

Datos recientes

Ahora se reconoce que la infección por rinovirus es una causa importante de exacerbaciones asmáticas en los niños en edad escolar. Junto con otros virus respiratorios, la infección por rinovirus también es una causa de exacerbaciones de la fibrosis quística. Hay pruebas de que los rinovirus pueden infectar las vías respiratorias inferiores y asociarse a bronquiolitis y neumonía en niños inmunocompetentes y a enfermedades de las vías respiratorias inferiores en huéspedes inmunodeprimidos.

Resumen

El uso de análisis basados en la hibridación de ácidos nucleicos ha ampliado el conocimiento del espectro de la enfermedad clínica que tiene que ver con la infección por rinovirus. La prevalencia de infección por rinovirus en los niños es elevada y supone un riesgo de detección fortuita de rinovirus ante otros síndromes infecciosos. La detección de un rinovirus en pacientes con síndromes clínicos nuevos o inusuales no permite suponer que dicho rinovirus desempeña una función etiológica en la enfermedad.

Palabras clave

Asthma, bronchiolitis, common cold, rhinovirus, viral respiratory.

Curr Opin Pediatr 20:67-71.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Introducción

Los rinovirus fueron aislados por primera vez a partir de personas con resfriados por Pelon y cols. [1] y Price [2] en 1956. En los 50 años transcurridos desde este descubrimiento se han descrito más de 100 serotipos de rinovirus, se ha definido la estructura cristalográfica de la envoltura externa y se ha secuenciado el genoma. No obstante, el conocimiento del espectro clínico de las enfermedades por rinovirus sigue evolucionando. Los rinovirus se vincularon principalmente con el resfriado y durante muchos años después de su descubrimiento se pensó que tenían una importancia médica escasa. Más recientemente, estos virus se han implicado en varias enfermedades importantes desde el punto de vista médico. Esta nueva valoración se ha visto impulsada en gran parte por la mayor sensibilidad diagnóstica que ofrecen los análisis de PCR con transcriptasa inversa. Es posible que el desarrollo reciente de un método de PCR para serotipificar los rinovirus haga avanzar aún más los intentos de definir la epidemiología de estos virus. En esta revisión se describe la repercusión de estas nuevas técnicas diagnósticas en el

conocimiento de la epidemiología y las manifestaciones clínicas de las infecciones por rinovirus.

Epidemiología de las infecciones por rinovirus

La epidemiología de las infecciones por rinovirus se describió inicialmente hace varios decenios en una serie de estudios basados en el aislamiento en cultivo celular para la detección de virus. En estos estudios se definió que el otoño y la primavera representaban los picos estacionales de la infección por rinovirus [3]. En un estudio longitudinal reciente que supuso la obtención semanal de muestras de un pequeño grupo de niños durante un período de 3 años se ha confirmado esta epidemiología estacional, aunque también ha revelado una incidencia considerable de esta infección en los meses de verano e invierno [4*].

La incidencia de infecciones por rinovirus no se ha estudiado de manera sistemática por medio de métodos de PCR para detección de virus. En dos estudios [5,6] se ha evaluado la incidencia de infección durante enfermedades

respiratorias y en visitas intermitentes con fines de asistencia habitual durante los dos primeros años de vida. En estos estudios se comunicó que la incidencia de infección en este grupo de edad fue de 0,7-0,8 infecciones por persona y año. Un trabajo semejante, pero más reciente [7], en neonatos (menores de un año) reveló una incidencia de dos infecciones por neonato y año. De manera sorprendente, estos resultados son parecidos a cálculos de incidencia previos determinados por el aislamiento de virus en cultivo celular. En cambio, Winther y cols. [4^{*}] describieron una incidencia media de seis infecciones por picornavirus (que engloban a rinovirus y enterovirus) por niño y año en una pequeña cohorte de niños de entre 3 meses y 15 años de edad. Es evidente que las infecciones por rinovirus son frecuentes a todas las edades, si bien, para obtener unos cálculos exactos de la incidencia específica por edades, se precisan estudios sistemáticos en que se utilicen análisis diagnósticos sensibles.

El uso generalizado de la PCR para detectar rinovirus ha revelado una incidencia sorprendentemente alta de infecciones asintomáticas. Varios estudios han puesto de manifiesto que el 12%-22% de las muestras procedentes de sujetos asintomáticos fueron positivas para rinovirus [6,8-10]. En un estudio longitudinal de la infección por rinovirus se comunicó que una proporción semejante (20%) de todas las infecciones por rinovirus detectadas por PCR fueron asintomáticas [4^{*}]. Estas observaciones en el entorno natural son coherentes con las obtenidas en el modelo de provocación experimental de la infección, en el que el 20%-30% de los voluntarios infectados se mantienen asintomáticos. La detección frecuente de rinovirus en personas asintomáticas podría representar una diseminación prolongada del ARN viral en el entorno de una enfermedad sintomática. Según se dice, el ARN viral es detectable en las secreciones nasales durante 2-3 semanas antes de la enfermedad y 4-5 semanas después de la infección [4^{*},11]. Aunque la diseminación prolongada tras la enfermedad es coherente con los estudios precedentes basados en el aislamiento de virus, la observación de un período de incubación prolongado está en desacuerdo con el período de incubación bien determinado de 2-3 días para la enfermedad provocada en las condiciones cuidadosamente controladas del modelo experimental. Por tanto, sigue sin estar clara la importancia de los virus detectados en las secreciones nasales semanas antes del inicio de la enfermedad. Las técnicas nuevas que permiten identificar serotipos específicos de virus por medio de métodos de PCR podrían revelar si esto representa infecciones secuenciales por diferentes rinovirus o si, en realidad, existe un período de incubación prolongado en algunos sujetos.

Infecciones de las vías respiratorias superiores

El resfriado es el prototipo de enfermedad relacionada con la infección por rinovirus y estos virus son la causa de

la mitad de estas enfermedades. Aunque el resfriado es una enfermedad de resolución espontánea con escasa importancia médica, un estudio reciente [12] ha revelado que se diagnosticó una otitis media aguda en asociación con el 30% de las infecciones virales de las vías respiratorias superiores. El 8% de estas infecciones se acompañaron de sinusitis. La otitis media y la sinusitis relacionadas con la infección por rinovirus podrían ser debidas a una sobreinfección bacteriana, pero también existen indicios considerables de una infección directa por rinovirus. Se detectaron rinovirus mediante PCR en el líquido del oído medio de 22 (24%) de 91 pacientes con una otitis media aguda [13]. En 11 (50%) de ellos se aisló un patógeno bacteriano simultáneamente en el líquido del oído medio. De manera análoga, se detectaron rinovirus en cepillados sinusales de ocho (40%) de 20 adultos con sinusitis maxilar [14]. En tres de los ocho pacientes se obtuvo un aislamiento simultáneo de un patógeno bacteriano. Estos datos son coherentes con un estudio previo en el que se detectaron anomalías frecuentes de los senos maxilares mediante tomografía computarizada durante resfriados [15]. Estos datos indican que muchas de las infecciones del oído medio y sinusales diagnosticadas como 'complicaciones' bacterianas de una infección por rinovirus son, en realidad, directamente atribuibles a la infección viral y es posible que no precisen tratamiento antibiótico.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores

El mayor cambio en el conocimiento del espectro clínico de las infecciones por rinovirus durante los últimos años ha consistido en el reconocimiento cada vez mayor de la función de este virus en las enfermedades de las vías respiratorias inferiores. Los rinovirus crecen mejor en cultivo celular a unos 33 °C y durante mucho tiempo se ha citado que este crecimiento preferencial a una temperatura más baja señala la posibilidad de que los rinovirus no infecten las vías respiratorias inferiores. Este concepto también se vio respaldado por estudios iniciales que constataron que la infección se produjo con mayor facilidad cuando el virus se administró por medio de gotas intranasales que mediante aerosol [16]. No obstante, en estudios más recientes [17,18] se ha comprobado que los rinovirus pueden replicarse en las vías respiratorias inferiores. La frecuencia de afectación de las vías inferiores durante la infección natural sigue siendo desconocida. Tampoco está clara la importancia de la infección de las vías respiratorias inferiores en la patogenia de la enfermedad. Los síntomas de las vías respiratorias inferiores podrían ser consecuencia de una infección directa de estas vías o ser desencadenados por la respuesta inflamatoria a los rinovirus en ellas.

A pesar de las dudas acerca de la patogenia, varios síndromes de vías respiratorias inferiores se han vinculado con una infección por rinovirus. Esta infección es un desencadenante

denante importante de exacerbaciones asmáticas en los niños en edad escolar y se ha comunicado que tiene que ver con el 60%-70% de las exacerbaciones asmáticas en este grupo de edad [19,20]. En asociación con el comienzo del año escolar se ha descrito tanto una incidencia máxima de exacerbaciones asmáticas durante el otoño como el aumento de la incidencia de infección por rinovirus durante esta estación [21,22]. El momento de aparición del pico asmático podría deberse a una convergencia de la diseminación de la infección por rinovirus entre los escolares y la exposición estacional a alérgenos [21,23]. La asociación intensa entre infección por rinovirus y exacerbaciones asmáticas indica que la prevención o el tratamiento de estas infecciones podría ser un abordaje eficaz para prevenir dichas exacerbaciones. Aunque atractiva, aún ha de probarse esta hipótesis.

Las exacerbaciones agudas de la fibrosis quística también se han relacionado con diversos patógenos respiratorios virales, incluidos rinovirus [24,25]. Las exacerbaciones asociadas a infecciones por rinovirus fueron clínicamente semejantes a las provocadas por otros patógenos virales. También hay indicios de que las infecciones respiratorias virales frecuentes conllevaran un descenso más rápido de la función respiratoria en las personas con fibrosis quística. Los rinovirus quizá tengan una mayor importancia en estos pacientes debido a la incidencia relativamente mayor de infección por ellos en la población.

La intervención de los rinovirus en otros síndromes de vías respiratorias inferiores en niños inmunocompetentes está peor definida. En muchos estudios basados en el aislamiento de virus en cultivo celular se ha comunicado que los rinovirus pueden aislarse a partir de una pequeña fracción de los niños ingresados en hospitales con el diagnóstico de bronquiolitis o neumonía [26-28]. Se han comunicado datos parecidos en estudios en que se han utilizado técnicas de PCR para detectar rinovirus. En un estudio reciente, los rinovirus fueron el único patógeno detectado en 12 (10%) de 119 niños menores de un año con bronquiolitis aguda [29]. En un estudio similar sobre la bronquiolitis en niños menores de 3 años [30] se identificaron rinovirus en el 21% de los pacientes, aunque tan sólo en dos (2%) de 192 como único patógeno aislado. También se han detectado rinovirus en las vías respiratorias superiores de pacientes con neumonía. Hace poco se ha publicado que en 58 (24%) de 254 niños con neumonía se detectaron rinovirus en las vías respiratorias superiores por medio de PCR [31]. Treinta (52%) de ellos tuvieron datos de una infección bacteriana coexistente. Miller y cols. [32*] comunicaron que al 27% de los neonatos pequeños ingresados en el hospital que estaban infectados por rinovirus se les ingresó por bronquiolitis o neumonía. Estos datos ponen de relieve una asociación entre rinovirus y enfermedad de las vías respiratorias inferiores en los niños inmunocompetentes, aunque la frecuencia de la infección por estos virus en la población general difi-

culta la evaluación de una función etiológica de los rinovirus en la enfermedad de las vías respiratorias inferiores. Parece probable que los rinovirus causen enfermedad de las vías respiratorias inferiores en algunos niños, pero que estos síndromes representen una fracción muy pequeña de todas las infecciones por rinovirus.

Existe un número limitado de estudios en los que se hayan evaluado las consecuencias de las infecciones por rinovirus en huéspedes inmunodeprimidos. Se han aislado rinovirus de las vías respiratorias inferiores de un pequeño número de pacientes inmunodeprimidos [33,34]. La importancia de estas cepas aisladas se ha puesto en duda dada la prevalencia de rinovirus, la posibilidad de contaminación de las muestras de vías respiratorias inferiores por secreciones respiratorias superiores durante su obtención y el hecho de que la mayoría de las cepas aisladas de rinovirus se acompañaron del aislamiento simultáneo de patógenos más habituales de las vías respiratorias inferiores. No obstante, un estudio reciente [35**] ha aportado pruebas definitivas de una infección activa y persistente de las vías respiratorias inferiores en pacientes que han recibido un trasplante de pulmón. Esta observación se suma al conjunto cada vez mayor de pruebas de que los rinovirus infectan realmente las vías respiratorias inferiores y es coherente con la conclusión de que los rinovirus son una causa real, aunque infrecuente, de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en esta población de pacientes.

Infección por rinovirus y enfermedad sistémica

La replicación de los rinovirus se encuentra limitada a las vías respiratorias y rara vez se han descrito datos de una enfermedad invasora. El aislamiento de rinovirus a partir de la sangre se ha comunicado en tres niños con enfermedad respiratoria y dos neonatos que fallecieron por un síndrome de muerte súbita del lactante. Sin embargo, en un estudio reciente [36] se ha descrito la detección de ARN de rinovirus en el plasma de 10 (11%) de 88 niños normales con infecciones por rinovirus. La detección de rinovirus en el plasma fue más probable en caso de asma subyacente. Los pacientes con exacerbaciones asmáticas asociadas a detección de virus en el plasma presentaron enfermedades más intensas que aquellos con exacerbaciones pero sin detección de virus. La detección de ARN de rinovirus en el plasma no se acompañó de signos de enfermedad sistémica y no está claro que esta observación refleje una infección sistémica real por el virus.

La enfermedad sistémica también es infrecuente en los sujetos con infección por rinovirus. Las mialgias y la fiebre son infrecuentes en los adultos infectados experimentalmente por rinovirus, aunque se ha descrito fiebre en neonatos pequeños con una infección por rinovirus.

Miller y cols. [32*] han publicado últimamente un trabajo sobre la detección de rinovirus en niños pequeños ingresados en el hospital. Además de los síndromes respiratorios esperados, a estos niños se les ingresó con diagnósticos de vómitos, diarrea, sepsis y convulsiones febriles. Ya se han comunicado resultados semejantes en otros estudios [26,27] en que se utilizó aislamiento en cultivo celular para la detección de virus. Parece más probable que se aislaran rinovirus a partir de estos pacientes de forma coincidente con otra infección no detectada que los rinovirus fueran la causa de estas enfermedades sistémicas.

Síndromes clínicos asociados a nuevos serotipos/genotipos de rinovirus

El uso de métodos de detección basados en la hibridación de ácidos nucleicos ha incrementado el conocimiento del espectro clínico de la enfermedad provocada por rinovirus. La utilización de estas técnicas también ha ofrecido nuevas perspectivas acerca de la biología de los rinovirus que podrían alterar los conocimientos de la patogenia de la enfermedad relacionada con rinovirus. Durante muchos años se ha reconocido que la familia de los rinovirus está constituida por un número notable de inmunotipos diferentes. A pesar de esta diversidad inmunológica, hay pocas pruebas de que las variaciones del serotipo viral tengan relación con las manifestaciones clínicas de la infección. Tres publicaciones recientes indican que quizá sea necesario reevaluar estos conocimientos relativos a la biología de los rinovirus. Hace poco, Lamson y cols. [37] han evaluado muestras procedentes de pacientes con una enfermedad pseudogripal (definida como fiebre con tos o faringitis) con un nuevo sistema de amplificación múltiple de ácidos nucleicos designado PCR MassTag. Este análisis identificó rinovirus en 16 (11%) de 151 muestras. Los rinovirus fueron el único patógeno viral identificado en 12 de estas muestras. Resulta interesante que ocho de los rinovirus detectados pertenecieran a una rama distinta de los serotipos de rinovirus ya descritos. Esta observación de un nuevo genotipo de rinovirus en el contexto de un síndrome clínico inusual plantea la posibilidad de que la variación biológica del virus tenga que ver con la variación de las manifestaciones clínicas. Esta posibilidad también la ha señalado un estudio reciente [38] en el que se definió la epidemiología y las manifestaciones clínicas de un rinovirus descrito hace poco. En este estudio se detectaron picornavirus en 346 (41%) de 1.244 muestras de pacientes con infecciones respiratorias agudas. Diecisiete estaban infectados por un nuevo rinovirus designado HRV-QPM y 11 (65%) de estos 17 pacientes, incluidos cinco neonatos con bronquiolitis, tenían síntomas de las vías respiratorias inferiores. A esta serie se suma un tercer estudio sobre la detección de un nuevo rinovirus. Kistler y cols. [39**], utilizando una nueva tecnología basada en micromatrices, detectaron rinovirus en 37 (45%) de 82 muestras procedentes de adultos con enfermedades respiratorias agudas. Cinco de las cepas aisladas representa-

ron un subgrupo genético diferente de rinovirus, aunque, en este estudio, las manifestaciones clínicas de las infecciones provocadas por el nuevo subgrupo fueron indistinguibles de las debidas a otros genotipos. La capacidad de estas nuevas técnicas de distinguir diferentes cepas de rinovirus ofrece la oportunidad de evaluar la asociación entre variaciones genéticas del virus y manifestaciones clínicas de la enfermedad. La documentación de este tipo de asociación podría ofrecer perspectivas útiles acerca de la patogenia de los diferentes síndromes clínicos relacionados con la infección por rinovirus.

Conclusiones

El desarrollo y uso generalizado de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos para detectar rinovirus ha tenido una repercusión considerable en el conocimiento de la epidemiología y las manifestaciones clínicas de este patógeno. No obstante, la frecuencia con que se detectan rinovirus en niños sintomáticos y asintomáticos por medio de estas técnicas obliga a adoptar una actitud prudente a la hora de asignar una función etiológica a los rinovirus en síndromes clínicos nuevos o inusuales. Un conocimiento claro de la función de los rinovirus en estos síndromes diversos será esencial a medida que se disponga de intervenciones nuevas contra la infección por rinovirus.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Los artículos de especial interés, publicados en el período anual de la revisión, se han resaltado de la forma siguiente:

- de interés especial
- de interés extraordinario

Pueden consultarse también otras referencias bibliográficas relacionadas con este tema en el apartado de Bibliografía Mundial Actual del número original del artículo (página 114).

- 1 Pelon W, Mogabgab WJ, Phillips IA, Pierce WE. A cytopathogenic agent isolated from naval recruits with mild respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 94:262-267.
- 2 Price WH. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1956; 42:892-896.
- 3 Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. I: The occurrence of illness. *N Engl J Med* 1966; 275:1261-1268.
- 4 Winther B, Hayden FG, Hendley JO. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: association with symptomatic illness and effect of season. *J Med Virol* 2006; 78:644-650.
- En este artículo se describen los resultados de un estudio de vigilancia longitudinal durante 3 años de las infecciones por picornavirus en 15 niños sanos.
- 5 Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, *et al.* Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol* 2002; 66:263-268.
- 6 van Bente I, Koopman L, Niesters B, *et al.* Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:363-370.
- 7 Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, *et al.* Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:680-686.
- 8 Johnston SL, Sanderson G, Pattemore PK, *et al.* Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993; 31:111-117.
- 9 Nokso-Koivisto J, Kinnari TJ, Lindahl P, *et al.* Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms. *J Med Virol* 2002; 66:417-420.

- 10 Wright PF, Deatly AM, Karron RA, *et al.* Comparison of results of detection of rhinovirus by PCR and viral culture in human nasal wash specimens from subjects with and without clinical symptoms of respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2126–2129.
 - 11 Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, *et al.* Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004; 72:695–699.
 - 12 Reval K, Dobbs LA, Nair S, *et al.* Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007; 119:e1408–e1412.
 - 13 Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, *et al.* Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102:291–295.
 - 14 Pitkaranta A, Arruda E, Malmberg H, Hayden FG. Detection of rhinovirus in sinus brushings of patients with acute community-acquired sinusitis by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1791–1793.
 - 15 Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330:25–30.
 - 16 Couch RB, Cate TR, Douglas RG Jr, *et al.* Effect of route of inoculation on experimental respiratory viral disease in volunteers and evidence for airborne transmission. *Bacteriol Rev* 1966; 30:517–529.
 - 17 Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, *et al.* Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 2002; 185:734–743.
 - 18 Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol* 1999; 58: 100–104.
 - 19 Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, *et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310:1225–1229.
 - 20 Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, *et al.* Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:785–790.
 - 21 Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, *et al.* The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:557–562.
 - 22 Gwaltney JM Jr. The Jeremiah Metzger lecture. Climatology and the common cold. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1984; 96:159–175.
 - 23 Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, *et al.* Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:239–247.
 - 24 Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, *et al.* Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51:1115–1122.
 - 25 Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, *et al.* Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 73:117–120.
 - 26 El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with 'common cold' virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96–100.
 - 27 McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Macknight K. Rhinovirus infection associated with serious illness among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:321–325.
 - 28 Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, *et al.* Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:14–19.
 - 29 Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, *et al.* Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1285–1289.
 - 30 Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, *et al.* Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J Clin Virol* 2006; 35:463–466.
 - 31 Juven T, Mertsola J, Waris M, *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:293–298.
 - 32 Miller EK, Lu X, Erdman DD, *et al.* Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis* 2007; 195:773–781.
- En este artículo se ofrece una tasa poblacional de hospitalizaciones de niños pequeños relacionadas con rinovirus.
- 33 Ghosh S, Champlin R, Couch R, *et al.* Rhinovirus infections in myelosuppressed adult blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999; 29:528–532.
 - 34 Ison MG, Hayden FG, Kaiser L, *et al.* Rhinovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1139–1143.
 - 35 Kaiser L, Aubert JD, Pache JC, *et al.* Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1392–1399.
- En este artículo se ofrecen datos definitivos acerca de la infección persistente de las vías respiratorias inferiores por rinovirus en huéspedes inmunodeprimidos.
- 36 Xatzipsalti M, Kyra S, Tsolia M, *et al.* Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1037–1040.
 - 37 Lamson D, Renwick N, Kapoor V, *et al.* MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York state during 2004–2005. *J Infect Dis* 2006; 194:1398–1402.
 - 38 McErlean P, Shackelton LA, Lambert SB, *et al.* Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis. *J Clin Virol* 2007; 39:67–75.
 - 39 Kistler A, Avila PC, Rouskin S, *et al.* Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J Infect Dis* 2007; 196:817–825.
- En este artículo se describe el uso de una técnica diagnóstica nueva e interesante para la detección de patógenos respiratorios virales.